Cushing Medical Library
STANFORD UNIVERSITY
JUN
20
1938
LIBRARY

Über den Vagustonus.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der gesamten Medizin

verfaßt und einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität

zu München

vorgelegt von

JOSEF EBNER

aus Winklarn (Oberpfalz).

1937

DISSERTATIONS-VERLAG G. H. NOLTE DÜSSELDORF

Referent: Dr. Wezler, Physiol. Institut

Tag der mündl. Prüfung: 2. August 1936

Die physiologischen Mechanismen, deren sich der Organismus zur Regulierung des Blutkreislaufes bedient, werden seit langer Zeit sowohl von Physiologen als auch von Klinikern eifrig untersucht, wohl nicht zuletzt im Hinblick auf die große Bedeutung, die dem Blutkreislauf in der Klinik zukommt. Da die Arbeitsintensität des Herzens, wie auch der sonstigen Organe stark variiert, so muß vom Organismus zu diesem Zwecke eine Regulierungseinrichtung getroffen worden sein. Wissen wir doch, daß das Herz bei dieser Arbeitsleistung eingespannt ist zwischen das autonome Nervensystem, den herzhemmenden parasympathischen und herzfördernden sympathischen Nerven. Das Zusammenspiel beider Nerven stellt eine überaus wichtige Steuerungsvorrichtung für die Herztätigkeit dar. Es ist eine der Ursachen für die große Anpassungsfähigkeit gegenüber wechselnden Anforderungen des Herzens. Bei dieser Regulierung spielen die Vagi die Hauptrolle, indem sie ständig eine bremsende Wirkung auf den herzbeschleunigenden Sympathikus ausüben.

Da sowohl der N. Vagus wie der N. Sympathikus im Zentralnervensystem anatomische Zentren besitzen ist die Annahme naheliegend, daß dauernd von diesen Zentren Impulse ausgehen, welche einen Tonus der beiden Herznerven unterhalten. — Hier sei lediglich auf die Betrachtung des Vagustonus und seiner Wirkung auf den Kreislauf eingegangen. — Die Entstehung des herzhemmenden Vagustonus gehört zu den wichtigsten Problemen der Herzphysiologie. Diese verwickelte Frage ist bis heute noch nicht endgültig geklärt. Ist dieser Tonus auf eine autonome Erregung des Vaguszentrums zurückzuführen, oder ist er hauptsächlich reflektorisch bedingt?

Henderson betrachtet die Entstehung des Vagustonus als Resultat von Kohlensäurederivaten im Blut, die das Vaguszentrum stark fördern, deren Mangel hingegen den Tonus herabsetzt. Nach dieser Ansicht ist der Tonus des herzhemmenden Vagus autonomer Natur.

Bernstein hält den Tonus des Vaguszentrums für einen reflektorischen Vorgang, weil nach seiner Erfahrung die Durchschneidung der Vagi nach Durchtrennung des Halsteiles und des Rückenmarks keine Vermehrung der Zahl der Herzkontraktionen hervorruft.

Heymanns und Hering glauben, daß der Tonus des Vaguszentrums reflektorischer Natur sei und durch Blutdrucksteigerung in Sinus caroticus hervorgerufen werde.

Der Nachweis, ob überhaupt der Vagus ständig tonisch erregt ist, geschieht dadurch, daß man die Herzfrequenz in einem gegebenen Augenblick vergleicht mit der Herzfrequenz nach Ausschaltung der N. Vagi, also im Zustand, wo das Herz sicher nicht mehr unter dem Einfluß des Vagus steht. Eine Auskunft über die Größenordnung dieser Dauerinnervation des Vagus kann man also erhalten, indem man die Wirkung seines Ausfalls am Erfolgsorgan prüft, in unserem Fall z. B. am Herz nach Durchschneidung des N. Vagus oder nach Gabe von Atropin, das dadurch charakterisiert ist, daß es den Vagus nach vorübergehender Erregung lähmt.

So wurde bei vielen Fischarten die tonische Erregung des Vagus durch die Herzbeschleunigung nach Durchschneidung des Vagus nachgewiesen. Eine beim Hecht nach lokaler Atropinisierung auftretende Herzbeschleunigung spricht ebenfalls dafür.

Beim Frosch wurde ein dauernder Vagustonus vermißt. Brücke macht darauf aufmerksam, daß das Vorhandensein des Vagustonus von dem Einfluß der Jahreszeiten abhängig sein könnte nach den Erfahrungen, die über die verschiedene Ansprechbarkeit des Vagusstammes bei faradischer Reizung zu verschiedenen Jahreszeiten vorliegen.

Bemerkenswert ist die von Tawaststyerna beobachtete arterielle Blutdrucksenkung nach doppelseitiger Vagotomie, die aus einer Dilatation in gewissen vom Vagus tonisierend beeinflußten Gefäßbezirken erklärt wird.

Über die Frage, ob der Vagus bei den Vögeln tonisch hemmend auf das Herz wirkt, gehen die Angaben auseinander. Über den Einfluß der Vagusdurchschneidung auf die Schlagfolge des Herzens besitzen wir Angaben von Einbrodt, Knoll, Zander, Couvreur, Jürgens.

Einbrodt, der seine Beobachtungen hauptsächlich an Hühnern anstellte, fand nach doppelseitiger Vagotomie eine sehr bedeutende Pulsbeschleunigung.

Knoll konnte bei Tauben keine deutliche Veränderung der Pulsfrequenz nach einseitiger Vagusdurchschneidung feststellen. Bei doppelseitiger Vagotomie jedoch überstieg die Herzschlagzahl nicht selten die Ziffer von 400 pro Minute, in Prozentverhältnissen ausgedrückt, schwankt die Acceleration des Herzschlages zwischen 63 bis 100%.

Zander fand bei Tauben nach doppelseitiger Vagotomie eine Vermehrung der Pulsfrequenz von 20 auf 45 in fünf Sekunden.

Couvreur hat im Gegensatz hierzu an Hand von Kurven gezeigt, daß die Vagotomie bei seinen Versuchsvögeln zu keiner Herzbeschleunigung führt und auch Jürgens hat sie an ätherisierten Tauben vermißt.

Nach Stübel erklären sich diese wechselnden Angaben aus der großen Differenz in der Ausbildung des Vagustonus bei den verschiedenen Vogelarten und auch bei einzelnen Individuen der gleichen Art. Die Durchschneidung beider Vagi führt nach Stübel

z. B. beim Huhn nur ausnahmsweise zu einer merklichen Erhöhung der Herzfrequenz, während beim Truthahn Tauben und Enten die Frequenz nach der Vagotomie um mehr als das Doppelte des ursprünglichen Wertes zunahm und zwar war diese Zunahme eine dauernde.

Ferner bewirkte die Vagusdurchschneidung stets eine Erhöhung des Blutdruckes. Bei einseitiger Durchschneidung ist diese Erhöhung meist geringer und geht rasch vorüber. Vor der Blutdrucksteigerung tritt dabei in manchen Fällen eine meist sehr geringe Blutdrucksenkung ein. Diese ließ sich zuweilen schon durch die unmittelbar nach der Durchschneidung auftretende, durch eine Reizung des peripheren Vagusstumpfes bedingte Pulsverlangsamung erklären. Die Hauptursache dürfte aber in einer vom Schnittende des zentralen Vagusstumpfes ausgehende Reizung depressorischer Nerven zu suchen sein.
Nach Durchschneidung beider Vagi steigt der Blutdruck sehr rasch an, oft zu sehr hohen Werten z. B. beim Milan auf den außerordentlichen Wert von 283 mm Hg. In den meisten Fällen erreichte der Blutdruck in den ersten Minuten nach der doppelseitigen Vagotomie sein Maximum, um dann allmählich wieder zu fallen. Aber nur selten sank er auf oder unter die vor der Durchschneidung verzeichnete Blutdruckhöhe. Couvreur untersuchte den Einfluß des Atropins auf die Herztätigkeit der Vögel und konnte bei Vagusreizung nach der Vergiftung keine Frequenzsteigerung mehr feststellen. Stübel kam zum gleichen Resultat. An dem Vorhandensein eines dauernden Vagustonus bei den Vögeln kann also nicht gezweifelt werden.

Wir haben schon eingangs erwähnt, daß es noch eine strittige Frage ist, ob der Vagustonus zentraler oder reflektorischer Herkunft sei. Aufschlußreichere Ergebnisse über die Wirkung des Vagustonus auf den Kreislauf liegen am Säugetier vor, wo mit der Entdeckung der Carotissinusnerven durch Hering auch die Frage der Entstehung des Vagustonus eine weitgehende Klärung erfuhr. Hering konnte zeigen, daß durch lokale Kompression auf die Teilungsstelle der Arteria Carotis, genannt der Sinus caroticus, bei Katzen und beim Kaninchen Verlangsamung der Herztätigkeit und Abfall des Druckes in der Arteria femoralis ausgelöst werden kann. Auch beim Menschen erfolgte dabei Herzverlangsamung und Blutdrucksenkung. Als Ursache dieser Erscheinung konnte er den vom Sinus caroticus ausgehenden Sinusnerven, ein Ast des N. glossopharyngeus, feststellen. Eine mechanische Reizung des N. Vagus konnte dadurch ausgeschlossen werden, daß Hering an Katzen und Hunden, und Nitzescu am Menschen zeigte, daß der freigelegte N. Vagus nicht auf Reizung mechanischer Art z. B. starken Druck zwischen den Fingern anspricht. Es mußte daher eine von den Sinusnerven reflektorische Beeinflussung des Vagus im Spiele sein. Daß es sich bei diesem sog. Vagusdruckversuch nicht um die Reizung zentrifugaler Hemmungsfasern handeln kann, ist weiter für

den Menschen von Scherf gezeigt worden, der bei zwei Patienten den N. Vagus bei einer Operation wegen Angina pect. durchschnitt und 6 Monate nach der Operation auf der Seite der Vagotomie einen positiven Druckversuch anstellen konnte, so daß ein Reflexvorgang vorliegen muß.

Eine ähnliche Wirkung wurde bei Blutdrucksteigerung durch Abklemmung der Aorta für den N. Depressor oder Aortennerv, der in der Aortenwurzel seinen Ursprung nimmt, schon früher nachgewiesen, und Hering faßte diese beiden Systeme, Aortennerven und Sinusnerven unter dem Namen Blutdruckzügler zusammen, wofür später von Koch der Ausdruck Pressorezeptoren geprägt wurde.

Nach den Untersuchungen Herings am Karotissinuspräparat ergab sich, daß die Herzfrequenz unter Umständen sehr stark ansteigen kann, wenn die Blutdruckzügler bei intakten extracardialen Nerven ausgeschaltet werden. Damit war festgestellt, daß der Tonus der extracardialen Herznerven mit von der Funktion der Blutdruckzügler abhängig ist, als mit reflektorisch unterhalten wird. Durch dieses Ergebnis ist die Frage nahegelegt, wie groß der reflektorisch bedingte Tonusanteil ist, im Vergleich zu dem gesamten Vagustonus. Um dies zu entscheiden, braucht man nur feststellen, ob und in welchem Ausmaße die Herzfrequenz noch für dauernd ansteigt, wenn nach Ausschaltung der vier Blutdruckzügler die beiden Nervi durchschnitten werden.

Vagusdurchschneidungen nach voriger Ausschaltung der Blutdruckzügler sind bereits in den Versuchen von Koch und Mies am Kaninchen gemacht worden. Hier steigt die Herzfrequenz im allgemeinen gar nicht an. In neueren Versuchen von Koch, bes. an Hunden, aber auch an der Katze und am Pavian sowie am Kaninchen konnte sichergestellt werden, daß nach Ausschaltung der vier Blutdruckzügler kein Vagustonus mehr nachweisbar ist, denn die Herzschlagzahl steigt bei Durchschneidung der Vagi nicht mehr weiter an, wenn die Blutdruckzügler vorher ausgeschaltet sind. Dieses eindeutige Verhalten wird indessen nicht in jedem Versuch beobachtet. Es kommt gar häufig vor, daß die Herzfrequenz bei nachträglicher Vagotomie noch ansteigt. Immer aber ist dieser Anstieg geringer, als bei der vorausgehenden Ausschaltung der Blutdruckzügler. So steigt z. B. beim Hunde in einem Falle die Herzschlagzahl infolge Ausschaltung der Blutdruckzügler von 110 auf 240, in einem anderen Falle von 75 auf 190. Während der bald darauf vorgenommenen Vagusdurchschneidung trat im ersten Versuch eine weitere Zunahme um 48, im zweiten eine Zunahme um 43 Schläge in der Minute auf. Koch nimmt in solchen Fällen an, daß nicht alle Aortennerven durchschnitten waren. Es kommt häufig vor, daß ein wechselnd großer Teil von ihnen im Vagus verläuft. Diese werden dann erst bei der Vagotomie mit ausgeschaltet. Ebenso steigt in diesen Fällen bei der Vagotomie der Blutdruck noch weiter an. Koch glaubt, daß durch diese Fälle, obwohl sie die häufigeren

sind, das Ergebnis der seltenen Grenzfälle, bei denen alle Aortennerven außerhalb verlaufen, kaum in Zweifel gestellt werden kann.

Um zu zeigen, daß und wieweit der Tonus des Acceleratorenzentrums durch die Blutdruckzügler reflektorisch gehemmt wird, ist es das Einfachste, die beiden Vagi bei noch erhaltenen Blutdruckzüglern zu durchschneiden und dann festzustellen, ob die Frequenz noch dauernd zunimmt, wenn die Blutdruckzügler ausgeschaltet werden. Im Vergleich zeigt sich, daß die durch Wegfall der Acceleranshemmung bedingte Zunahme der Herzschlagzahl im Vergleich zu der bei Vagotomie auftretenden Zunahme gering ist, absolut aber erscheint sie bei den Tieren um so größer zu sein, je stärker der Vagustonus ist. Sie ist beim Hund fast immer deutlich ausgesprochen, beim Kaninchen oft nur eben nachweisbar. Der normale Tonus der Vagus selbst wird von Koch auf Grund seiner Versuche ausschließlich reflektorisch durch die pressorrezeptorischen Nerven des Carotissinus und des Aortenbogens bedingt erkannt und zeigt somit, daß der Tonus des Acceleratorenzentrums durch die Blutdruckzügler reflektorisch gehemmt wird. Die Blutdruckzügler besitzen also selber einen Tonus, der ihnen durch den arteriellen Blutdruck übermittelt wird.

Der arterielle Blutdruck regelt also vermittels der Blutdruckzügler den Tonus des Parasympathikus. Ändert sich der Tonus der Blutdruckzügler, so ändert sich auch der Parasympathikustonus, indem er mit steigendem Blutdruck zu, mit sinkendem abnimmt.

Die Ruhewerte des Blutdruckes und der Herzschlagzahl werden bei gegebenem Gesamtzustand des Organismus, also auf reflektorischem Wege aufrechterhalten. Den zentripetalen Teil dieses Reflexbogens bilden, wie wir jetzt wissen, die Aorten- und Carotissinusnerven, deren spezifische Rezeptoren in der Gefäßwand liegen und die durch den arteriellen Blutdruck in Erregung versetzt werden. Durch die pressorezeptorischen Nerven werden die Herz- und Gefäßnerven derart reflektorisch beeinflußt, daß als Organenderfolg sowohl die Tätigkeit des Herzens als auch die Verengerung peripherer Gefäße gehemmt werden. Wesentlich ist, daß der für die Erregung der Blutdruckzügler notwendige Schwellendruck unterhalb der normalen Höhe des Blutdruckes liegt und daß in der Norm eine dauernde Erregung stattfindet. Die Ruhewerte von Blutdruck- und Herzschlagzahl kommen also dadurch zustande, daß reflektorisch dauernd eine Hemmung auf die beiden für den Blutdruck maßgebenden Organe ausgeübt wird, einerseits auf das Herz vorwiegend durch Erregung des herzhemmenden Vagus, andererseits auf die peripheren Gefäße, hauptsächlich durch Hemmung der verengernden Gefäßnerven.

Nachdem festgestellt worden war, daß nach dauernder Ausschaltung aller Blutdruckzügler der Blutdruck erhöht bleibt, ist es noch interessant zu erfahren, daß die Aortennerven das Herz stärker tonisch beeinflussen als die Sinusnerven. Vergleicht man diese

tonische Wirkung auf den Blutdruck, so überwiegen die Sinusnerven. Durch vorübergehende Abklemmung der Carotis communis ist man in der Lage, die Aortennerven zu durchschneiden und dann durch Öffnen der Carotiden die Sinusnerven wieder einzuschalten Mies fand am Kaninchen, daß nach Ausschaltung beider Carotisnerven die Steigerung des Blutdruckes deutlich größer war als nach der Durchschneidung beider Aortennerven. Die Pulsfrequenz betrug bei einem Tier, dem beide Aorten und ein Sinusnerv entfernt wurde, 288 pro Minute, bei einem anderen, dem beide Aortennerven entfernt wurden, 240. Bei einem dritten Versuchstier, bei welchem beide Sinusnerven und ein Aortennerv ausgeschaltet waren, betrug die Herzfrequenz 200 Schläge pro Minute. Entsprechend stieg nach Vagotomie die Herzschlagzahl beim letzten Kaninchen am stärksten an, nämlich auf 270, also hat der letzte Aortennerv noch einen relativ starken Hemmungstonus unterhalten. Es ist also damit bewiesen, daß die Aortennerven einen stärkeren Einfluß auf den Hemmungstonus besitzen als die Carotissinusnerven.

Man war früher der Ansicht, daß sich nach Dauerausschaltung der Blutdruckzügler der arterielle Blutdruck dauernd auf der Höhe halte, die numittelbar nach der Ausschaltung erreicht wird, etwa das Doppelte der Norm. Im Gegensatz hierzu hat aber später E. Koch und Mattonet mitgeteilt, daß am tiefnarkotisierten Tier der Blutdruck nach partieller und totaler Ausschaltung der Blutdruckzügler allmählich im Laufe von 2—3 Stunden wieder absinkt fast zum normalen Ausgangswert. Worauf dieses Abklingen beruht, ist noch ganz unklar. Ist es eine Art Erschöpfung in den Zentren oder aber am Erfolgsorgan, oder aber spielen hier nicht vielleicht zweckmäßige Regulationen eine Rolle? Gegen diese letzte Möglichkeit könnte die Beobachtung herangezogen werden, daß es nur ausnahmsweise gelingt, Tiere nach der Ausschaltung aller Blutdruckzügler am Leben zu erhalten. Beim Kaninchen tritt in der Regel ein paar Tage nach Dauerausschaltung der Tod durch Lungenödem auf, wenn der Tod nicht schon bald nach Ausschaltung an Herzkammerflimmern erfolgt. Diese Befunde lassen berechtigte Zweifel aufkommen an der allgemein vertretenen Anschauung, daß sich durch Ausschaltung der Blutdruckzügler ein permanenter Hochdruck erzielen läßt.

Auch Gupta berichtet in seinen Versuchen ein ähnliches Resultat wie Koch. Er konnte feststellen, daß nach Ausschaltung der pressoreptorischen Nerven die Herzschlagzahl nicht dauernd auf der unmittelbar nach der Operation erreichten Höhe bleibt, sondern im Laufe der Zeit abnimmt. Er nimmt an, daß das allmähliche Absinken der Herzschlagzahl und des Blutdrckes nach Dauerausschaltung der pressorezeptorischen Nerven durch irgendwelche Veränderungen noch unbekannter Art bedingt sind, die unter anderem zur Folge haben, daß der Tonus des Sympathikus verringert wird. In dieser Hinsicht ist bemerkenswert, daß durch intravenöse Gabe von 0,5 mg Adrenalin sowohl der Blutdruck als auch die Herz-

schlagzahl Höchstwerte erreichen, wie sie auch am normalen Tier erhalten werden.

Auf Grund dieser Untersuchungen von Koch und Gupta muß man sich den Endzustand nach Dauerausschaltung wohl so vorstellen, daß bei völliger Ruhe weder der Blutdruck noch die Herzschlagzahl erhöht sind. Beide aber werden bei irgendwelchen Erregungen z. B. Aufspringen der Tiere nicht mehr von den pressorezeptorischen Nerven gehemmt, so daß die Anstiege dann stärker und langdauernder als in der Norm sind.

Um zu entscheiden, ob bei Vögeln an der Carotisteilungsstelle wie bei den Säugetieren spezifische Rezeptoren für den arteriellen Blutdruck vorhanden sind, wurde beim Huhn eine Arterie communis, bei der Gans beide Communes gleichzeitig abgeklemmt. Ein Ansteigen des Blutdruckes wie bei den Säugetieren wurde in keinem Falle beobachtet; auch bleibt bei allen Versuchen die Herzfrequenz, die bei vorhandenen pressorezeptorischen Nerven anzusteigen pflegte, unverändert. Über den Aortennerv bei Vögeln liegt bereits eine große Anzahl von Angaben vor. Wesentlich ist dabei, daß kein morphologisch getrennter Aortennerv am Hals vorhanden ist. Die Pressorezeptoren verlaufen hier im Vagus selbst. Es wurden daher von Jung die beiden Vagi durchschnitten, dabei kommt es regelmäßig zu einer dauernden Blutdruckerhöhung. Daraus geht hervor, daß bei Vagotomie die tonisch vom Blutdruck aus in Erregung versetzten Aortennerven mitausgeschaltet wurden.

Wir haben bereits gesehen, daß unter normalen Bedingungen Vagusdurchtrennung immer eine Blutdruckerhöhung verursacht. Dowall konnte durch die gleiche Maßnahme auch eine Blutdrucksenkung nachweisen, nämlich wenn wir durch Blutverlust den Venendruck herabsetzen. Die Versuche wurden an Katzen gemacht, die mit Chloral betäubt wurden. Der Autor legte nun um die Vena cave thoracica einen Faden, der durch Zuschnüren die Blutzufuhr und den Venendruck dicht am Herzen in beliebiger Weise herabsetzt. Der arterielle Blutdruck sinkt bei genügender Zuschnürung und hält sich dann in einer gewissen Höhe. Werden jetzt die N. Vagi durchschnitten, so fällt der Blutdruck. Es kann also unter gewissen Voraussetzungen der Blutdruck nach Vagotomie auch fallen.

Die von Tournade beobachtete Blutdrucksteigerung nach Durchschneidung beider Vagi beim Hund erklären sich ohne Schwierigkeiten durch den Wegfall von Fasern mit hemmendem Einfluß auf die vasokonstriktorischen Zentren. Die aber namentlich am Ende erschöpfender Versuche nach doppelseitiger Vagotomie sich zeigende Blutdrucksenkung muß so erklärt werden: Die mechanische Reizung im Augenblick der Durchschneidung führt über den Depressorreflex zu einer Blutdrucksenkung. Wegen des schlechten Zustandes des Vasomotorenzentrums am Ende der erschöpfenden Versuche kann sich der Wegfall der hemmenden Fasern nach Va-

gusdurchschneidung nicht mehr in der zu erawrtenden Blutdrucksteigerung äußern.

Nach den Angaben von Haymond und Hamet ist die beim Hunde auftretende Blutdruckerhöhung nach Durchschneidung des Halsvagus einer Seiter von einer Volumenabnahme der Niere begleitet. Nach Durchschneidung des anderen Vagus sind beide Wirkungen ausgeprägter. Diese Versuche zeigen, daß die nach doppelseitiger Vagotomie auftretende Blutdrucksteigerung auf Gefäßveränderungen zurückzuführen ist. Mit der Durchschneidung des Vagus werden die in ihm verlaufenden afferenten Fasern durchtrennt, die wenigstens teilweise den Vasomotorentonus regulieren.

Nun gibt es aber auch Tiere, bei denen eine Beschleunigung des Herzens nach Durchschneidung der Vagi vermißt wurde. So konnte z. B. Gley bei der Ziege ebensowenig wie beim Kaninchen und beim Meerschweinchen eine Beschleunigung der Herzaktion feststellen. Ein Rückschluß auf den fehlenden Vagustonus wäre aber nicht zutreffend. Bei solchen Tieren dürfen wir wohl annehmen, daß der bestehende Vagustonus durch die Manipulationen mit dem Tier verloren gegangen ist. Dies wurde durch die Erfahrungen von E. Hering am Kaninchen nachgewiesen, welches von störenden Reizen unbeeinflußt war und dessen Herzschläge durch Vermittlung eines Schlauches in einem Nebenzimmer auskultiert und gezählt wurden, wo nach Durchschneidung der Vagi eine bedeutende Zunahme der Pulsfrquenz auftrat. Es ist wahrscheinlich, daß die vielfachen Angaben in der Literatur über fehlenden Vagustonus darauf beruhen, daß bei den betreffenden untersuchten Tieren schon durch die Vorbehandlung der Vagustonus verloren ging.

Was den Kliniker besonders interessiert, ist die Wirkung des N. Vagus auf die Herzkranzgefäße. Morawitz und Zahn machten die Feststellung, daß Vagusreizung Vasokonstriktion der Kranzgefäße verursacht. Die neueren Untersuchungen von Hochrein und Keller sprechen ebenfalls für die Auswirkung des Vagus in diesem Sinn. Am bedeutungsvollsten sind die Versuche von Anrep und Segall am innervierten Herz-Lungenpräparat. Es stellte sich heraus, daß die mittlere Koronardurchflußmenge bei einem Herzen in diesem Präparat erheblich kleiner ist, als wenn das Herz nicht in Beziehung zum Nervensystem steht. Schneidet man nachträglich die N. Vagi durch, so kann die Durchflußmenge bis um 100% zunehmen. Reizt man den peripheren Vagusstumpf mit rhythmischen faradischen Reizen, so tritt nach einer Latenz von etwa 20 Sekunden eine beträchtliche Abnahme der Koronardurchblutung ein. Trotz fortdauernder Vagusreizung hält diese Abnahme allerdings nur wenige Minuten an, dann nimmt der Durchfluß wieder zu. Die Ursache dieser trotz fortgesetzter Reizung ist nicht bekannt. Der vasokonstriktorische Einfluß des Vagus auf die Koronargefäße wird aber auch durch diese Versuche nachgewiesen. Die Koronargefäße stehen also am innervierten Herzen unter dem dauernden Einfluß von Vagusimpulsen, welche die Gefäße in einem

bestimmten Kontraktionszustand halten. Die Durchschneidung der Vagi führt demnach zu einer Erhöhung der Koronardurchblutung, die das Doppelte der Ausgangsdurchblutung erreichen kann.

Die Wirkung der Veränderung des venösen Zuflusses auf die Koronargefäße bleibt nach Durchschneidung der beiden N. Vagi aus. Sie kommt zustande durch eine reflektorische Herabsetzung des vasokonstriktorischen Vagustonus der Kranzgefäße. Die maximale Vermehrung der Koronardurchblutung, die durch Erhöhung des venösen Zuflusses erreicht werden kann, entspricht der Zunahme der Koronardurchblutung, die durch Vagotomie hervorgerufen wird. Der N. Vagus hat also für das physiologische Geschehen des Herzens eine höchst regulatorische Wirkung.

Damit finden wir auch die Erklärung, warum am denervierten Herzen weder Frequenz- noch Minutenvolumenveränderungen von entsprechender Veränderung der Koronardurchblutung begleitet sind. Ein denerviertes Herz hat bereits eine Durchblutung seiner Kranzgefäße, die bei dem entsprechenden Druck und unter sonst in Bezug auf die Zusammensetzung des Blutes physiologischen Bedingungen an der oberen Grenze der möglichen Durchblutung liegt. Die Frage, ob der Vagus indirekt durch Änderung der Arbeitsweise des Herzen oder aber direkt vasomotorisch den Koronarstrom beeinflußt, suchte R e i n in folgender Weise zu entscheiden. Erfahrungsgemäß wirkt sich die Durchschneidung der beiden Halsvagi beim Hund recht verschieden aus. Es wurde absichtlich der linke Vagus durchtrennt, da man weiß, daß beim Hund in den meisten Fällen Blutdruck und Herzfrequenz über diesen Nerven viel weniger beeinflußt werden können, als über den rechten. Während die Durchschneidung des linken Vagus bei noch erhaltenem rechten meist keine deutliche Veränderung des Rhythmus und des Blutdruckes hervorruft, ist dies stets und in bekannter Weise der Fall, wenn der rechte als erster ausgeschaltet wird.

Bewirkt die Durchschneidung des linken Vagus ohne nennenswerte Druck- und Frequenzänderung eine merkliche Durchblutungszunahme der Kranzgefäße, so muß man darin eine starke Stütze für die Annahme sehen, daß im Vagus direkte vasokonstriktorische Impulse zu den Gefäßen gelangen. Das Ergebnis eines solchen Versuches zeigt, daß der Blutdruck etwa um 2%, das Minutenvolumen bleibt praktisch unverändert, die Pulsfrequenz von 140 auf 155, also um 10% steigt. Daraus ergibt sich eine Abnahme des Schlagvolumens um 6%. Ferner wurde gezeigt, daß die Durchblutung in der V. Cava inferior mit der Durchschneidung der Vagi sinkt. Diese Abnahme muß man auf den Ausfall der dilatierenden Wirkung des Vagus im Splanchikusgebiet beziehen.

Die Durchtrennung des rechten Vagus bewirkt eine Blutdrucksteigerung von 14% und eine Frequenzzunahme von 18% und einen Anstieg der Kranzgefäßdurchblutung von 22% bei gleichzeitiger Abnahme des Minutenvolumens. Nachfolgende Durchtrennung des

linken Vagus erhöht gegenüber dem Ausgangswert den Blutdruck nach vorübergehendem Anstieg nicht weiter und er bleibt um 14% gesteigert. Die Frequenz jedoch steigt schließlich um insgesamt um 80% bei wenig verändertem Minutenvolumen, die Kranzgefäßdurchblutung aber insgesamt um 160%.

Eine direkte dauernde vasomotorische Beeinflussung der Herzkranzgefäße durch die beiden N. Vagi ist gesichert.

Wie überhaupt die dauernd herzhemmende Wirkung eingeleitet wird, bleibt noch fraglich. Trotz der Erweiterung unserer Kenntnisse über die chemischen Vorgänge im Organismus wurde bisher der humoralen Wirkung auf das Zentralnervensystem allzuwenig Bedeutung zugestanden.

Seit der Entdeckung der negativ chronotropen Wirkung am Herzen bei Vagusreizung sind zahlreiche Untersuchungen mit dem Ziel der Aufklärung dieser Wirkung gemacht worden. In neuerer Zeit haben die Versuche von O. Loewi über die humorale Übertragung der Herzvaguswirkung einen sehr weitgehenden Einblick in den Übertragungsmechanismus der nervösen Impulse gebracht.

Loewi hat als erster gezeigt, daß bei Reizung des N. Vagus im Herzen eine Substanz frei wird, welche auf ein anderes Herz appliziert, wiederum Vaguswirkung erzeugt und dieser als Vagusstoff bezeichnete Körper ist wahrscheinlich Acetylcholin.

Unter diesem Hinblick hat sich Gremels die nervöse Beeinflussung der Schlagfolge des Herzens betrachtet. Die Versuche wurden an Katzen und Kaninchen in Chloralose ausgeführt. Er hat gefunden, daß der Anfangswert, auf welchen der Vagus bei faradischer Reizung anspricht, gewöhnlich bei 2—4 mA liegt und daß dieser Wert in hohem Grade von dem zentralen Vagustonus abhängig ist. Dies konnte in sehr anschaulicher Weise gezeigt werden durch die Veränderungen der Erregbarkeit, die auftreten, wenn man den N. Vagus ausschaltet. Am einfachsten liegt der Fall bei der doppelseitigen Vagusdurchtrennung. Wenn man bei konstanter Reizschwelle gleichzeitig beide N. Vagi durchschneidet, dann fängt nach kurzer Zeit (etwa 5 Minuten) die Reizschwelle an zu fallen und erreicht innerhalb von 30 bis 50 Minuten sehr niedrige Werte und zwar wurde gefunden, daß die Erregbarkeit des linken Vagus sich so ändert, daß die Reizintensität von 1,8 mA der Durchschneidung auf 0,1 mA in 50 Minuten nach derselben absinkt. Auf der undurchschnittenen Seite kommt es dabei zu einer Erregbarkeitsherabsetzung mäßigen Grades. — Wie erklärt man sich diese Erregbarkeitsänderungen? Mit der Vagusdurchschneidung ist die Trennung vom Vaguszentrum verbunden und damit fällt die dauernde Innervation, d. h. der Vagustonus fort. Der Weg einer solchen Deutung ergibt sich ohne weiteres aus dem Übertragungsmechanismus der Vaguswirkung, die verkörpert wird durch die Bildung des Vagusstoffes bezw. des Acetylcholins. Nach den Untersuchungen von Dale und seinen Mitarbeitern ist die Wirkung des Vagusstoffes

im Sinne Loewis identisch mit Acetylcholin, so daß also die Vaguswirkung durch einen chemischen Überträger am Erfolgsorgan zustande kommt. Loewi nimmt an, daß die Lähmung des Vagus durch Atropin nicht den Vagus selbst beeinflußt, sondern die Wirkung des Vagusstoffes am Erfolgsorgan hindert. Die Annahme eines transvagalen Wirkungsortes des Atropineinflusses wird durch die Versuchsergebnisse nahe gelegt, daß Vagusreizung auch am atropinisierten Herzen wirksam ist, zwar nicht so, daß es zu einer Frequenzverlangsamung kommt, aber so, daß der Vagusreizstoff gebildet wird, bei dessen Übertragung auf ein anderes Herz Frequenzverlangsamung bewirkt wird.

Im Falle einer Dauerinnerwation, wie wir sie am Herzen nach Vagusdurchschneidung feststellen können, muß mit einer Dauerbildung des Acetylcholins gerechnet werden. Durch die Untersuchungen von Loewi und Nawratil wissen wir ferner, daß Acetylcholin, welches man Blut und Geweben zusetzt, schnell verseift wird. Durch diese beiden Vorgänge wird ein dauerndes Konzentrationsgefälle möglich, dem eine Dauerwirkung entspricht, die man gemeinhin als Vagustonus bezeichnet. Wenn nun, wie bei einer doppelseitigen Vagusdurchschneidung, die Dauerbildung von Acetylcholin mehr oder weniger vollkommen ausfällt, so muß bei einer künstlichen Reizung der peripheren Vagusstümpfe stärkere Wirkung zustande kommen. Diese hier gemachte Annahme dürfte eine Erklärungsmöglichkeit für die stärkere Steigerung der Erregbarkeit nach Vagusdurchschneidung abgeben.

Umgekehrt liegt der Fall bei einer Steigerung der Dauerbildung des Acetoylcholins, wie man sie bei einem hohen Vagustonus annehmen muß. Je höher diese Steigerung ist, um so größer muß der sie verursachende Reiz sein, um eine Wirkung auszulösen. Vielleicht ist die vorübergehende Herabsetzung der Erregbarkeit des Vagus kurz nach der Durchschneidung auf die gleiche Ursache zurückzuführen, indem der Reizzustand am peripheren Vagusende sich in der Dauerbildung von Acetylcholin bemerkbar macht. Im gleichen Sinne dürfte man auch die Erklärung für die geringe Erregbarkeit der Herabsetzung des intakten Vagus bei einseitiger Durchschneidung deuten, ist es doch bekannt, daß bei einseitiger Vagusdurchschneidung man bei Reizung des zentralen Stumpfes eine Wirkung auf das Herz auf dem Wege über das Vaguszentrum und den undurchschnittenen Vagus bekommt.

Zum Schluß sei noch auf die Frage der Vagotomie beim Menschen eingegangen. Nach der klinischen Beobachtung mag Bradycardie beim Menschen häufiger vorkommen als Tachycardie. Aber wie vieldeutig eine Pulsverlangsamung ist, so daß sie nicht ohne weiteres als Zeichen eines erhöhten Vagustonus angesprochen werden kann, das hat gerade Wenckebach mit Nachdruck betont. Ein Überwiegen des parasympathischen Tonus sollte zu dem von Eppinger und Hess aufgestellten Bilde der Vagotonie führen,

das klinisch gekennzeichnet ist durch Pulsverlangsamung, Blutdruckerniedrigung resp. Arhythmie, positiver Bulbusdruckversuch usw. Nach Eppinger und Hess ist zu erwarten, daß bei ausgeprägtem Vagustonus durch kleine sonst kaum wirksame Mengen eines parasympathischen Erregungsmittels, wie Pilocarpin, eine überstarke Reaktion ausgelöst wird, so daß ein sonst unterschwelliger Reiz überschwellig wird. Nachd en Untersuchungen von Lehmann, Freudenberg, Katsch, Bergmann ist aber der Effekt vegetativer Gifte weitgehend vom Zustand des Erfolgsorgans abhängig. Eine Differenzierung des Überwiegens des parasympathischen Tonus durch Injektion kleiner Dosen vegetativer Gifte ist daher unmöglich.

Reine Vagotoniker mit den geforderten Symptomen wurden nicht gefunden. Es sind wohl Fälle mit Hypotension und Bradycardie von 30—40 Schlägen pro Minute bekannt und es können besonders bei sklerotischen Arterien dem Adam-Stokeschen Syndrom ähnliche Störungen auftreten. Merkwürdig ist, daß die Lähmung des Vagus durch Atropin in solchen Fällen die Frequenz nur etwa bis zur normalen Höhe steigert und daß es fraglich ist, ob in diesen Formen von Bradycardie der Vagus beteiligt ist. Es ist auch fraglich, ob die Atropindosis hoch genug war. Gewöhnliche Dosen von 1 bis 1,5 mg werden kaum genügen. Nach Lewis, Drury braucht man beim Hund zur völligen Lähmung des Vagus etwa 0,1 mg pro kg Tier. Beim Menschen würde man etwa 6 mg benötigen.

Da bis heute kein annähernd reiner Fall von Vagotonie veröffentlicht wurde, sondern es sich in den meisten Fällen gesteigerter Erregbarkeit im vegetativen Nervensystem häufiger um Kombinationen aus Symptomen beider Gruppen handelt, hat Bergmann für die Individuen, welche Stigmata der einen oder anderen Gruppe aufweisen, die allgemeine Bezeichnung „Vegetativ Stigmatisierte“ eingeführt.

Zusammenfassung.

Nachdem zur Zeit vorliegenden Versuchsmaterial ist es wenigstens bei den Warmblütern nicht zweifelhaft, daß der N. Vagus dauernd von seinem Zentrum aus nervöse Impulse erhält. Einen Einblick über die Größenordnung des Vagustonus und seiner Wirkung auf den Kreislauf bekommen wir nach Dauerausschaltung der Nervi Vagi. Darnach ergibt sich:

1. Der N. Vagus übt am normalinnervierten Herzen ständig einen hemmenden Einfluß auf den Tonus des Sympathikus aus, dessen beschleunigende Kraft bei Vagotomie frei wird. Dadurch erklärt sich das Zustandekommen der Tachycardie nach Vagusdurchschneidung.

2. Mit dem Wegfall der Hemmung des Sympathikotonus tritt die blutdrucksteigernde Wirkung des Sympathikus in vollem Maße auf, da die gefäßverengernde Wirkung des Sympathikus in der Peripherie nicht mehr gebremst wird. Bei Durchschneidung des linken Vagus ist diese Blutdrucksteigerung geringer als bei Durchschneidung des rechten.

3. Die Durchblutung der Koronararterien steht im engsten Zusammenhang mit den Vasokonstriktoren fördernden N. Vagus. Funktionell wirken dabei der linke und der rechte Vagus gleich.

Für die freundliche Überlassung des Themas möchte ich Herrn Privatdozenten Dr. Karl Wezler bestens danken.

LITERATUR

Smirnow: Frage zur Entstehung des Tonus des Vaguszentrums. Ztschr. für exp. Medizin, 1930.

v. Brücke: Der funktionelle Nachweis des N. Depressor beim Frosch. Pflügers Archiv, Bd. 196.

Stübel: Der Einfluß des Nervensystems auf Herz und Gefäße. Pflügers Archiv, Bd. 135.

Koch: Über den durch die Blutdruckzügler vermittelten Herzreflex. Ztschr. für Kreislaufforschung.

Otto Krayer: Physiologie der Koronargefäße. Verhandlungen der deutsch. Gesellsch. für Medizin. 1931.

Hering: Der Blutdruck reguliert vermittels der Blutdruckzügler den Tonus-Parasympathikus. Deutsche Med. Wochenschrift 1931.

Rein: Physiologie der Herzkranzgefäße. Kongreßbericht für die gesamte innere Medizin 1931.

Koch: Blutdruck- und Herzschlagzahl. Zentralblatt für innere Medizin 1935.

Tournade: Änderung des Blutdruckes nach Durchschneidung beider Vagi beim Hund. Ergebnisse der Physiologie 1933.

Dowall: Einn Blutdrucksteigerde Vagusreflex. Ergebnisse der Physiologie 1935.

Raymond-Hamet: Über Gefäßwirkung der doppelseitigen Vagotomie. Kongreßbericht der gesamten inneren Medizin 1933.

Gley: Das Fehlen eines herzschlaghemmenden Tonus des Vagus. Ergebnisse der Physiologie 1923, Bd. 18.

Gupta: Duheschlagzahl beim Hund und Verhalten nach Dauerausschaltung der pressorezeptorischen Nerven. Ztschr. für Kreislaufforschung 1934.

Jung: Physiologische Versuche über Pressorezeptoen bei Vögeln. Ztschr. für Kreislaufforschung 1934.

Kisch: Wirkung des Atropins. Bethes Handbuch 7/1.

Gremels: Über die Wirkung des N. Vagus auf das Herz. Ztschr. f. exp. Pharmakologie 1935.

Bergmann: „Vegetativ Stigmatisierte". Handbuch d. inneren Medizin 1930.

LEBENSLAUF

Am 19. Juli 1908 wurde ich in Winklarn (Oberpfalz) geboren. Im Jahre 1914 kam ich an meinem Heimatsort zur Volksschule. 1921 trat ich in die Realschule Amberg über, der ich zwei Jahre angehörte. Das weitere Mittelschulstudium setzte ich an der Oberrealschule Regensburg fort, an welcher ich im März 1930 die Reifeprüfung ablegte. Im Sommersemester 1930/31 immatrikulierte ich mich an der Universität München für Chemie. Im Wintersemester 1930/31 wandte ich mich aber dem Studium der Medizin zu. Ende des Sommersemesters 1932/33 machte ich die ärztliche Vorprüfung und im Herbst 1935 legte ich in München das medizinische Staatsexamen ab.